República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Radicado No. 20201257207 del 30/12/2020, la Señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad PFIZER S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto REAMPLA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS, en la modalidad de importar y vender a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica, técnica y legal.
- Información para prescribir e inserto.
- Solicitud de registro sanitario.

Que mediante Auto No. 2021012062 del 30/08/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológico solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: Información farmacológica, Especificaciones de calidad de materias primas, Controles en Proceso y Estudios de Estabilidad y Contrato.

Que mediante Radicado No. 20211203899 del 6/10/2021, la interesada allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada mediante Radicado No. 20201257207 del 30/12/2020, como Respuesta de Auto Radicado No. 20211203899 de 6/10/2021, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 09 de 2022 SEM Numeral 3.1.5.3., recomendó aprobar la evaluación farmacológica y la información para prescribir y el inserto para el producto de la referencia.

Que mediante documento No. DE_BW_01_GMP_2021_0006 de 07/10/2020, la Autoridad Sanitaria de Alemania concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH con domicilio en Betriebsstatte Friburgo, Mooswaldallee 1, 79090 Friburgo, Alemania; como fabricante de medicamentos no estériles tabletas, con vigencia hasta el 6/10/2023.

Que mediante Resolución No. 2021023407 del 15/06/2021 el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET ubicado en Carrera 69 No. 21-63 Bodega 1 y 6 En Bogotá D.C.; como acondicionador de medicamentos no estériles sólidos tabletas en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 12/07/2024.

Que la interesada allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca REAMPLA®, cuyo titular es la Sociedad PFIZER INC., esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 26/11/2028.

Que los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20201257207 del 30/12/2020, para la presentación comercial y muestra médica cumplen con lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995 y Decreto 843 de 2016.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que la información para prescribir versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegada mediante Radicado No. 20211203899 de 6/10/2021 (folio 25 – 55) y el inserto versión CDSv 14.0 v 2.0 allegado mediante Radicado No. 20211203899 de 6/10/2021 (folios 57- 69) fueron recomendados para aprobar por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 09 de 2022 SEM Numeral 3.1.5.3. y la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

Que los estudios de estabilidad del producto allegados mediante Radicado No. 20201257207 del 30/12/2020 en el material de envase blíster y caja de cartón, los cuales soportan un tiempo de vida útil de 36 meses a condiciones de almacenamiento de 30 ± 2°C y 75 ± 5% HR.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Acta 09 de 2022 SEM Numeral 3.1.5.3 y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto REAMPLA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta 09 de 2022 SEM Numeral 3.1.5.3.

ARTICULO SEGUNDO:	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	REAMPLA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2023M-0020917**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	PFIZER S.A.S. con domicilio en Avenida Suba No. 95 - 66 Bogotá D.C.
FABRICANTE(S):	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH con domicilio en Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania
IMPORTADOR(ES):	PFIZER S.A.S. con domicilio en Avenida Suba No. 95 - 66 Bogotá D.C.
ACONDICIONADOR(ES):	OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET ubicado en Carrera 69 No. 21-63 Bodega 1 y 6 En Bogotá D.C.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA RECUBIERTA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada tableta recubierta contiene PALBOCICLIB 100 mg
PRESENT. COMERCIAL:	1P1036841000100 PALBOCICLIB 100,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (REAMPLA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 21 (NA). Caja por 21 tabletas recubiertas en 3 blíster de PVC/OPA/AL/PVC con foil de aluminio con 7 tabletas recubiertas cada uno
1P1036841000100	PALBOCICLIB 100,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (REAMPLA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 21 (NA). Caja por 21 tabletas recubiertas en 3 blíster de PVC/OPA/AL/PVC con foil de aluminio con 7 tabletas recubiertas cada uno en wallet cards
PRESENTACIÓN MUESTRA MÉDICA:	1P1036841000101 PALBOCICLIB 100,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (REAMPLA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 21. Caja por 21 tabletas recubiertas en 3 blíster de PVC/OPA/AL/PVC con foil de aluminio con 7 tabletas recubiertas cada uno 1P1036841000101 PALBOCICLIB 100,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (REAMPLA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 21. Caja por 21 tabletas recubiertas en 3 blíster de PVC/OPA/AL/PVC con foil de aluminio con 7 tabletas recubiertas cada uno en wallet cards.
INDICACIONES:	REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Neutropenia.
Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.
La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.
Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.
Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.
Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.
Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis
Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.
En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.
Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.
Infecciones.
Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.
Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).
Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

REACCIONES ADVERSAS: El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas al Medicamento [a]**
Infecciones e infestaciones	Infecciones[b]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia[c] Leucopenia[d] Anemia[e] Trombocitopenia[f]
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*,[i] Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis[g] Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción[h] Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.
*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.
[a] Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.
[b] INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.
[c] NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.
[d] LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.
[e] ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.
[f] TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.
[g] ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.
[h] ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica toxica.
[i] EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes (≥20%) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos

aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.
Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.
La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.
Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥1%) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).
Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥1%) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

INTERACCIONES:

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.
Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.
Efecto de los inhibidores de CYP3A.
Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (Cmáx) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.
Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.
Efecto de los inductores de CYP3A.
Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la Cmáx de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la Cmáx de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.
La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.
La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.
Efecto de los agentes que reducen el ácido.
REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo (ver sección 4.2 Posología y método de administración).
Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.
Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la Cmáx de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.
In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.
Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.
Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.
Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.
Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.
Estudios in vitro con transportadores.
Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.
Poblaciones especiales
Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.
Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA®
en niños o adolescentes de <18 años.
Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.
Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥15

ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.
Fertilidad.
En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.
Mujeres en edad fértil/Embarazo.
No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.
Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.
A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.
Lactancia.
No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.
Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.
Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.
Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.
Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.
Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.
Modificaciones de la dosis.
Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3[a]	Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤2, comenzar el próximo ciclo *a la misma dosis*. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA *a la dosis actual* para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.
ANC Grado 3[b] (<1000 a 500/mm³) + Fiebre ≥38,5 °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2 (≥1000/mm³). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4[a]	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).
ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.
[a] La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).
[b] Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: • Grado ≤1 • Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.
CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.
Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.
Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.
Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL: Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación.

ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura inferior a 30ºC, en su empaque y envase original.

EXPEDIENTE NO.: 20195993
RADICACIÓN NO.: 20201257207

ARTICULO TERCERO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20201257207 del 30/12/2020, para la presentación comercial y muestra médica autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023011268 DE 23 de Marzo de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO CUARTO: APROBAR información para prescribir versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegada mediante Radicado No. 20211203899 de 6/10/2021 (folio 25 – 55) y el inserto versión CDSv 14.0 v 2.0 allegado mediante Radicado No. 20211203899 de 6/10/2021 (folios 57- 69).

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36, bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular adquiere el compromiso de realizar con lotes industriales los estudios de estabilidad on-going como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19. del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995.

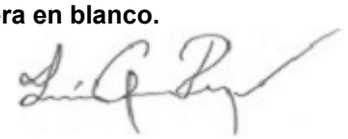
ARTICULO SEXTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado de PFIZER S.A.S., el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SÉPTIMO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 23 de Marzo de 2023

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: mgomezv, Técnico: ymanciper Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Fecha: 2023/03/23 09:55:40 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co
@Invimacolombia